

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

N

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel DUMAS

Né le 19 Novembre 1914 à Vèrrières (Vienne)

Du traitement moderne des méningites aiguës (sulfamidothérapie)

Président : BENARD, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le Prince VI^e

1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

N

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel DUMAS

Né le 19 Novembre 1914 à Vèrrières (Vienne)

Du traitement moderne des méningites aiguës (sulfamidothérapie)

Président : BENARD, Professeur.

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le Prince VIe

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
	H. CLAUDE.
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	TERRIEN.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
	OMBREDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	M. VILLARET
	TROISIER.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	



II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

VI. — AGREGES CHARGES DE^{2e}_{AN}COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER. ..	
DONZELOT ..		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER ...	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique
LEDOUX-LEBARD ^{2e}	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'en-tend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

le Docteur Paul DUMAS

*qui m'a guidé et conseillé dans mes
études;
et dont la conception du devoir a été
pour moi le plus beau des exemples*

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR

Madame Paulette BOUILLAUD

HOMMAGE DE PROFONDE AFFECTION

A MA MERE

A MON ONCLE

Monsieur Edouard MOREAU

*dont l'aide bienveillante a favorisé
mes études.*

A TOUS LES MIENS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Henri BENARD

Professeur de pathologie expérimentale et comparée
*qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A Monsieur le Professeur CARNOT

Professeur de clinique médicale
de l'Hôtel-Dieu de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

*Hommage de profonde reconnais-
sance pour le paternel accueil qu'il
m'a toujours réservé.*

A Monsieur le Docteur BARBARY

Ancien interne des hôpitaux de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu d'Angers

*en remerciement des précieux conseils
qu'il m'a généreusement prodigués.*

A MES MAITRES DE L'EXTERNAT :

Monsieur le Professeur CARNOT
Monsieur le Professeur CHIRAY
Monsieur le Professeur DUVAL
Monsieur le Docteur BRODIN

A MES CONFERENCIERS D'INTERNAT :

Monsieur le Docteur BEAUCHANT
Monsieur le Docteur BOUVRAIN
Monsieur le Docteur BROUET
Monsieur le Docteur LEGER
Monsieur le Docteur MATHEY
Monsieur le Docteur SIGUIER
Monsieur le Docteur SUIRE

A MES AMIS :

Monsieur le Docteur GRIGNE
Monsieur le Docteur LALLEMANT

A MES COLLEGUES D'EXTERNAT.

INTRODUCTION

On sait quel pronostic extrêmement sévère s'attache aux méningites aiguës; sans parler, en effet, des méningites à pneumocoques considérées comme exceptionnellement guérissables jusqu'ici, nous avons surtout en vue les méningites cérébro-spinales à méningocoques, particulièrement graves au cours de la première enfance.

Or, la mise en œuvre depuis deux ans environ de la sulfamidothérapie, semble avoir modifié considérablement ce pronostic. C'est là un fait que nombre de thérapeutes ont pu constater, et dans cette étude, nous comparerons les effets obtenus depuis l'institution de ce nouveau traitement et nous essaierons d'en tirer quelques conclusions.

Nous nous excusons de n'avoir pu faire une thèse aussi complète que nous l'aurions désiré, mais la guerre est venue interrompre nos études, et c'est sur la paille des cantonnements que nombre de ces pages ont été conçues et écrites.

HISTORIQUE

Jusqu'en 1937, le traitement souvent inefficace des méningites aiguës consiste en un traitement symptomatique, d'une part, en la sérothérapie surtout, d'autre part; enfin, en cas d'échec du sérum, certaines méthodes adjuvantes sont peu à peu proposées.

Le traitement symptomatique n'a rien que de très banal. Il importe de favoriser une bonne diurèse, de soutenir le cœur; nous croyons utile cependant de rappeler la balnéation chaude à 38° prolongée 10 à 15 minutes, répétée deux à trois par jour, qui influence favorablement les contractures et l'hyperthermie, et qui diminue l'agitation douloureuse. Parallèlement, le gardénal doit être souvent utilisé contre l'hyperexcitabilité. La désinfection rhinopharyngée est indispensable. Quant à l'alimentation, elle n'est à modifier que si le retentissement digestif y oblige.

La sérothérapie reste jusqu'alors le temps capital du traitement. Cette sérothérapie doit avant tout être précoce, le plus précoce possible. Elle doit être, de plus, spécifique, et on se basera pour ce, sur la clinique au début, sur l'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué dès la première P. L. Si doute il y a, au début, on pratique une injection locale de sérum anti-méningococcique polyvalent. Une fois connu le germe en cause, on pratique des injections intra-rachidiennes, alternativement par voie lombaire et sous-occipitale de sérum

spécifique (15 cc. chez le nourrisson et l'enfant, 20 à 40 cc. et plus chez l'adulte), la quantité de sérum injecté devant toujours être un peu inférieure d'au moins 5 cc. à la quantité prélevée. Chaque jour, le L. C. R. est examiné et envoyé au laboratoire. A cette sérothérapie locale, à laquelle s'ajoute le drainage massif et prolongé de la suppuration, on associe la sérothérapie générale (30 à 40 cc. par jour de sérum spécifique par voie intramusculaire).

Si la suppuration a résisté au sérum, il y a alors intérêt à continuer le drainage en cessant toute injection sérique locale puis à demander l'aide des méthodes adjuvantes. Parmi ces méthodes, jusqu'à l'utilisation des sulfamides, ont été proposées : l'endoprotéinothérapie, la bactériothérapie, l'abcès de fixation, et enfin l'emploi de corps acridiniques.

L'endoprotéinothérapie, alors préconisée par Reilly et Luton dans les méningites C. S., consiste à injecter dans les espaces sous-arachnoïdiens le produit de broyage des méningocoques. Ce traitement, qui exclut l'injection simultanée de sérum, ne doit pas être mis en pratique avant le dixième ou le douzième jour de la maladie. Les injections se font tous les deux ou trois jours avec injection I. M. dans les périodes intercalaires. C'est là une méthode qui a donné, chez l'adulte, quelques résultats remarquables.

La bactériothérapie, injections sous-cutanées itératives d'auto-vaccins, a été utilisée dans des cas de méningite C. S. séro-résistante, mais les succès ont été exceptionnels.

Quant à la chimiothérapie, elle a fait son apparition il y a quelques années et l'emploi de corps acridiniques

(gonacrine, trypaflavine) injectés par voie I. R. dans l'intervalle des injections de sérum a fait naître quelques espoirs.

Tel était, en 1937, l'état de nos connaissances thérapeutiques en ce qui concerne les méningites aiguës. C'est alors que la chimiothérapie, s'est enrichie d'une arme dont l'efficacité paraît considérable : la sulfamidothérapie.

Le vaste domaine de cette sulfamidothérapie s'étend chaque jour davantage. Déjà le problème de la prophylaxie sociale de la blennorragie peut être envisagé avec confiance et certaines infections qui comportaient jadis un pronostic sévère, sinon fatal, sont maintenant rapidement jugulées. C'est le cas des merveilleuses guérisons obtenues dans les maladies à pneumocoques par le 693 d'Ewins et Philips, et surtout le cas des méningites aiguës traitées par le 1162 F ou paraaminophenylsulfamide de Fourneau et son école.

Nous avons pu personnellement étudier les effets de ce paraaminophenylsulfamide dans les méningites aiguës, dans les services de M. le Professeur Carnot, à l'Hôtel-Dieu de Paris, et de M. le Docteur Barbary, à l'Hôtel-Dieu d'Angers. Qu'il nous soit permis de leur adresser ici un hommage reconnaissant, en remerciant de leurs éclairés conseils.

ETUDE THERAPEUTIQUE

OBSERVATION N° 1

Cas de méningite cérébro-spinale d'allure chronique et cachectisante chez une enfant athrepsique, guérie par sulfamidothérapie.

Voici l'histoire clinique d'une enfant de deux ans, marquée lourdement par le rachitisme, que nous avons été appelés à traiter dans le service des contagieux de l'Hôtel-Dieu d'Angers, pour une méningite cérébro-spinale, et chez laquelle la guérison ne fut obtenue que par l'emploi des sulfamides.

Il s'agissait d'une enfant de deux ans, dernière de neuf enfants, dont quatre sont morts d'accidents méningés entre six et dix mois. Une sœur aînée est en traitement à Yvetot pour arriération mentale.

Son enfance a été pénible; elle tousse fréquemment et présente une hypotrophie nette (6 kg 500 à deux ans), ne marche pas et n'a que huit dents. Mais, en somme, rien de saillant dans ses antécédents à part les tares nerveuses.

Ce fut le 1^{er} novembre 1938 que l'enfant entra dans le service. La maladie aurait débuté brusquement le samedi 22 octobre, trois heures après le repas du soir. L'enfant, qui était en bonne santé apparente, présente un vomissement en fusée. Toute la nuit, elle se plaint. Dès le début, elle se fige en une attitude raide : la tête en flexion postérieure. De plus, les parents remarquent,

dès le début, l'apparition de mouvements saccadés à type de trémulations, que nous allons voir persister pendant presque toute la maladie.

Le lendemain, un médecin vient voir l'enfant. L'état est le même, la température est voisine de la normale, on note encore un vomissement dans la journée. Les choses durent ainsi jusqu'au mercredi 26, la petite malade étant admise ce jour à l'hôpital, salle Saint-Vincent-de-Paul. Devant la persistance des signes méningés, on pratique une ponction lombaire qui montre la présence de méningocoques et l'enfant est alors envoyée dans le service des contagieux.

Un premier examen nous montre une enfant amaigrie, pesant 6 kg 400, gardant la même attitude en opisthotones et présentant, dès qu'elle se met en colère, ces mouvements de trémulation qui avaient déjà inquiété les parents.

Prise sur les genoux, l'enfant présente une raideur manifeste, tant de la nuque que du rachis. Le Babinski est nettement positif. L'examen complet révèle une force musculaire normale, des réflexes vifs, la fontanelle n'est pas tendue. Les poumons sont normaux, les bruits du cœur sont rapides mais bien frappés. L'abdomen est gros, tendant au type ventre de batracien, le foie un peu gros, la rate normale. Les épiphyses sont saillantes, les tibias arqués.

On note des tremblements de faible amplitude, d'intensité égale, apparaissant dès que l'enfant se met en colère. Il n'y a pas de photophobie.

La ponction lombaire pratiquée avant l'arrivée dans le service a donné les résultats suivants : leucocytes, 600; polynucléaires, 75 %; sucre, 0; albumine, 0,50; présence de méningocoques.

Devant cet ensemble de signes cliniques confirmés par l'examen du liquide céphalo-rachidien, on met en œuvre un traitement au sérum polyvalent antiméningococcique, à raison de dix centimètres cubes intrarachidiens et dix centimètres cubes sous-cutanés, tous les jours ou tous les deux jours, suivant la température. Cette dernière était alors du type oscillant, variant de 37, 37,5 ou même 38 le matin pour atteindre de 38,5 à 40 le soir. L'état reste stationnaire jusqu'au 11 novembre, l'enfant ayant reçu, tant par la voie intrarachidienne que sous-cutanée, 150 centimètres cubes de sérum polyvalent, la race du méningocoque n'ayant pu et ne devant pouvoir être précisée au cours de l'évolution.

Le 16 novembre, en l'absence d'amélioration clinique et après deux jours de traitement au Rubiazol en injections intramusculaires, on commence une vaccination anti-méningococcique.

L'enfant reçoit les doses suivantes : le 16, un quart de centicube; les 18, 21 et 23, un tiers de centicube. Les résultats sont les suivants : le premier jour, la température baisse et redevient normale, les vomissements s'espacent pour ne reparaitre qu'à de rares intervalles. Le lendemain 17, l'amélioration persiste. Le 18, 37°5 et le 19 poussée à 39° le matin, 39°7 le soir. Le soir du 21, accès d'hypothermie à 36° après l'injection du vaccin. Le 23, 38°, puis continuation du même état jusqu'à la fin de novembre.

Pendant ce temps, le liquide céphalo-rachidien nous montre, après des ponctions en date des 7, 10 et 19 novembre, une diminution des éléments figurés, allant de 600 le 7 à 380 le 10, 190 le 19, avec un pourcentage de polynucléaires ne descendant pas au-dessous de 90 %. L'albumine varie entre 0,20 et 0,40. Le sucre est toujours complètement disparu. Le liquide légèrement ocre

au début de la maladie reste trouble, très hypertendu : 55 et plus au moment des cris, la pression ne descend pas au-dessous de 30 en fin d'examen.

Le 22 novembre, le matin, 35°2; le soir, à 36°4. Puis quelques jours après cet accès d'hypothermie, les grandes oscillations reprennent.

Le 13 décembre, nouvelle ponction qui donne les résultats suivants : leucocytes, 480 par mm³; polynucléaires, 95 %; sucre, 0,35; albumine, 0,50; quelques diplocoques que la culture montre être des méningocoques.

C'est donc la première fois, depuis le début de la maladie, c'est-à-dire depuis six semaines, que le sucre réapparaît dans le L. C. R.

Cependant quatre jours après la température est de nouveau à 40. L'enfant s'alimente peu. Devant la persistance de la température et des signes méningés, on décide de traiter l'enfant par les endoprotéines.

C'est le 2 janvier que ce nouveau traitement est commencé, au troisième mois de la maladie. On pratique, du 2 au 5 janvier, trois injections, une par jour de un quart de centicube; du 5 au 9 inclus, un demi-centicube par jour. La température qui était le 5 à 37 remonte pour atteindre 39,2 le 10, puis revient à 37 le 11, pour s'y maintenir jusqu'au 16. Le 16, les oscillations reprennent.

Devant ce nouvel échec, le 21 janvier, on commence à traiter la malade par le 1162 F intra-rachidien. Le traitement est commencé sur les bases suivantes : le 21, 5 centicubes; le 22, 8 centicubes; le 23, 15 centicubes; le 24 et le 25, 20 centicubes. Le 24, la température revient à la normale pour ne plus la quitter. L'examen du L. C. R. montre, le 20 janvier, avant le début du traitement : 170 leucocytes par mm³; polynucléaires,

58 % ; sucre, 0; albumine, 0,90; pas de germes à l'examen direct.

Constatons, en passant, que malgré son mauvais état général et la longue durée de la maladie, l'enfant n'a présenté aucune des réactions (cyanose ou autres) que l'on avait pu noter avec l'emploi des sulfamides. Le traitement est repris le 27 janvier, mais suivant un mode légèrement différent.

Nous continuons les injections intra-rachidiennes tous les jours à la dose de 20 cc. De plus, l'enfant prend par la bouche, pendant les trois premiers jours, quatre comprimés, fractionnés en huit prises de un demi-comprimé. Les jours suivants, la dose buccale est diminuée à six demi-comprimés; à chaque fois, l'enfant prend un peu de bicarbonate de soude, la dose de bicarbonate ainsi ingérée étant de deux grammes par jour.

La reprise des injections n'est marquée d'aucune réaction, pas de reprise de la température, si bien que, depuis le 24 janvier, l'enfant est restée apyrétique. Les résultats du nouveau traitement sont excellents. Une ponction en date du 2 février donne les résultats suivants : 42 leucocytes par mm³; lymphocytes, 92 % ; sucre, 0,30; albumine, 0,40; pas de germes à l'examen direct.

Le traitement se poursuit ainsi : 20 cc. intra-rachidiens tous les jours; depuis le 31 janvier, six demi-comprimés par jour, qui vont être continués jusqu'au 14 février inclus.

Une autre ponction effectuée le 7 février donnait les résultats suivants : 170 hématies; 40 leucocytes par mm³; polynucléaires, 85 % ; sucre, 0,52; pas de germes à l'examen direct; la précédente culture était encore stérile. Cette fois, l'amélioration semble devoir être durable.

Le 15, on pratique une numération globulaire qui donne : hématies, 5.400.000; leucocytes, 12.40; polynucléaires neutrophiles, 49; lymphocytes, 48; monocytes, 3.

Depuis le 6, la dose buccale était ramenée à deux comprimés par jour; à partir du 14, on n'en donne plus qu'un, et le 14, également, on cesse les injections intrarachidiennes qui, pendant toute la maladie, sont restées faciles, la malade n'ayant jamais présenté de cloisonnement. En même temps l'enfant, chez qui les vomissements ont complètement disparu, prend, par jour, une ampoule d'extrait hépatique, et nous voyons la remontée du poids aller de pair avec l'amélioration clinique : le 2 février, 5 kg 610; le 14 février, 6 kg 205; le 24 février, 6 kg 480.

Pendant ce temps, peu à peu les raideurs s'atténuent, les trémulations, qui duraient depuis le début de la maladie, disparaissent progressivement, l'enfant redevient normale. Le 1162 F buccal, à dose de un comprimé, est continué jusqu'au 5 mars. Le 7 mars, on refait une nouvelle ponction; en voici les résultats : liquide clair, pression au Claude, 25; 38 hématies; 6 leucocytes par mm³; lymphocytes, 100 %; sucre, 0,58; albumine, 0,20.

Poids au 10 mars : 7 kg 344; le 13 avril, 8 kgs.

Puis l'enfant ayant présenté une éruption, on arrête l'extrait hépatique vers le 8 mars. Depuis, l'amélioration persiste. La guérison est certaine.

En résumé, cette enfant, malade depuis le début de novembre, n'a vu le méningocoque disparaître de son L. C. R. que le 23 janvier. Le retour du sucre n'a pu être obtenu qu'au début de février, soit après environ quatorze semaines de maladie.

OBSERVATION N° 2

Cas de méningite à méningocoques guérie par la sulfamidothérapie.

M. G..., Auguste, 46 ans, démolisseur, entre le 18 juin 1938 dans le service du Professeur Carnot, salle Saint-Charles. Ce malade nous est envoyé de la salle Saint-Côme où il était entré deux jours auparavant pour une cure radicale d'une hernie inguinale droite.

Il présente alors à son entrée un état subfébrile : 37° le matin, 37°8 le soir, en même temps qu'il accuse une légère dyspnée avec toux et expectoration banale. Il s'agit, de plus, d'un éthylique avéré, et une radiographie pulmonaire pratiquée systématiquement révèle, après lipiodol, une dilatation bronchique nette.

Ce malade présente pendant quelques jours une courbe thermique très désarticulée, avec, cependant, des plateaux pendant quelques heures, quand brusquement, à partir du 21 juin, la température redescend et pourrait faire croire pendant quelques jours à une amélioration. Cependant celle-ci n'est qu'apparente : la fièvre réapparaît avec frissons et un brusque clocher thermique atteint 40°1. Une hémoculture pratiquée alors se montre négative et une numération globulaire révèle :

Globules rouges, 3.320.000.

Globules blancs, 24.120.

Polynucléaires eosinophiles, 2,5.

Polynucléaires neutrophiles, 83,3.

Polynucléaires basophiles, 0.

Mononucléaires lymphocytes, 3,5.

Mononucléaires moyens, 6,5.

Mononucléaires monocytes, 4,2.

Le 30 juin, apparition d'une éruption maculeuse au niveau des membres supérieurs, quelque peu prurigineuse, disposée très irrégulièrement. La température est à 38°2, 38°.

Le lendemain 1^{er} juillet, apparition d'un syndrome méningé : céphalée, vomissements, certaine raideur de la nuque. La température est 37°, 37°8, l'examen du fond de l'œil se montre normal. Une P. L. pratiquée retire un liquide puriforme contenant des polynucléaires très altérés et des méningocoques assez abondants. On pratique une injection I. R. de 50 cc. du même sérum, en même temps que l'on donne per os six comprimés de 46RP.

Le 2 juillet, même état clinique. La température est à 37°4, 37°8. Une ponction lombaire montre dans le L. C. R. la présence de méningocoques typiques intracellulaires assez nombreux, avec amas tous les deux ou trois champs. On injecte 20 cc. de sérum anti-méningococcique par voie I. R., 50 cc. du même sérum par voie I. M.; en même temps que l'on injecte par voie I. R. à 14 heures ainsi qu'à 22 heures 20 cc. de ce même produit.

Le 3 juillet, la température remonte à 38°8, 39°6. Le malade étant dans le coma, 12 suppositoires au 1162 F lui sont donnés en même temps que l'on injecte par voie I. R., à 1 heure, puis à 22 heures, 20 cc. de 1162F.

Le 4 juillet, même aspect clinique, la température est à 38°8. Une P. L. ramène un liquide toujours puriforme mais à l'examen direct on ne retrouve plus de germe. On administre per os 12 comprimés de 1162 F et, par voie I.R., on injecte, à 11 heures puis à 22 heures, 20 cc. du même produit.

Le 5 juillet, amélioration clinique, le malade est sorti du coma, son état méningé est beaucoup moins marqué,

sa température est à 37°2, 38°1. La P.L. retire un liquide nettement moins trouble, les polynucléaires y sont moins altérés et à l'examen direct on ne retrouve aucun germe.

Le 6 juillet et les jours suivants, l'évolution se fait progressivement vers la disparition des symptômes, avec stabilisation de la température aux environs de 37° et la guérison clinique survient, définitive, le 11 juillet, en même temps que l'examen du L. C. R. montre la disparition des germes.

OBSERVATION N° 3

Cas de méningite à colibacille guérie par la sulfamidothérapie.

Mme R..., âgée de 32 ans, nous est envoyée à l'Hôtel-Dieu d'Angers le 3 octobre 1939 par son médecin traitant, avec suspicion d'infection puerpérale.

En effet, le début remonte à la veille, date à laquelle la malade fut prise brusquement de frissons, alors que la température montait à 39°8. Interrogée par son médecin, celui-ci apprit que, trois jours auparavant, la malade avait avorté d'un fœtus de 4 mois 1/2. Elle présentait alors un état général qui semblait touché : teint terreux, température à 39°8, pouls à 110, quelques pertes sales et fétides. Puis, le 2 octobre, un coma s'installa rapidement.

A son entrée dans le service, nous sommes frappés, à l'examen complet de cette malade, par une certaine raideur de la nuque et un Kernig déjà net, ce qui nous amène à pratiquer une P. L. qui ramène un liquide louche.

On pratique alors une injection I. R. de 20 cc. de 1162 F. Ce liquide céphalo-rachidien est envoyé au laboratoire aux fins d'examen cytochimique et bactériologique. Le lendemain, la réponse nous parvient : leucocytes, 120 par mm³; polynucléaires, 70 %; sucre, 0; albumine, 0,70; présence d'un petit bacille gram négatif ayant l'apparence du colibacille.

Ce même jour, le 4 octobre, la température est à 39°4 et une nouvelle P. L. est pratiquée avec quelques difficultés, étant donné l'état comateux et un peu agité de la malade. On injecte 20 cc. de 1162 F par voie I. R.

L'état de la malade reste le même. La contracture persiste. Les réflexes sont vifs.

Le 5 octobre, la température tombe à 38°1, 38°3. Nouvelle P. L. Nouvelle injection I. R. de 1162F en même temps que l'on fait absorber per os 4 comprimés de 693 et que l'on injecte 20 cc. de Septicémine par voie I. V. et 10 cc. de sérum anticolibacillaire par voie I. M.

Le 6 octobre, l'état reste stationnaire. La température est à 38°4, 38°6. Nouvelle P. L. et nouvelle injection I. R. de 20 cc. de 1162 F et de 10 cc. de sérum anticolibacillaire par voie sous-cutanée. A l'examen direct du L. C. R. : polynucléaires, 98 % ; présence de très rares bacilles que la culture montre être des colibacilles.

Le 7 octobre, la température monte brusquement de 38°2 à 40°2. Nouvelle P. L. Nouvelle injection I. R. de 20 cc. de 1162 F et de 10 cc. de sérum anticolibacillaire par voie sous-cutanée. L'examen donne des résultats sans changement; toutefois, à la palpation douce et légère de la fosse iliaque droite on sent une masse arrondie, mal limitée, de consistance inégale, analogue à un gâteau péritonéal; le T. V. pratiqué révèle, dans le cul-de-sac droit, la présence d'une masse arrondie, irrégulière, de la taille d'une mandarine.

Le 8 octobre, de nouveau injection sous-cutanée de 10 cc. de sérum anticolibacillaire. La température retombe à 38°2, 38°6.

Le 9 octobre, on fait absorber à la malade per os 4 comprimés de 1162F. L'état semble s'améliorer : la malade sort du coma, la contracture s'atténue, l'état général est meilleur.

Et le 10 octobre on pratique une nouvelle P. L., avec injection I. R. de 20 cc. de 1162F pendant que l'on continue l'absorption de ce même médicament per os à la dose de 4 comprimés. L'examen du L. C. R. montre

alors : 80 hématies par mm^3 ; 52 leucocytes par mm^3 avec 58 % de lymphocytes; sucre, 0,20; albumine, 0,70; pas de germe à l'examen direct; culture stérile. La température se maintient aux environs de $38^{\circ}5$. On continue alors à faire absorber per os à la malade 4 comprimés de 1162 F par jour. La malade est maintenant tout à fait sortie du coma. Son intellect devient normal, pendant que les signes méningés s'estompent peu à peu. Toutefois, la température reste entre 38° , 39° , avec quelques clochers à 40° .

Cette évolution longue, presque chronique, nécessite l'emploi prolongé du 1162 F per os à la dose de 4 comprimés par jour jusqu'au 27 octobre. La tuméfaction pelvienne diminue peu à peu de volume et n'est bientôt plus perceptible qu'à un examen très minutieux.

Et le 12 novembre, la malade sort guérie de l'hôpital.

OBSERVATION N° 4

Cas de méningite grave à méningocoque B traitée sans succès par la sulfamidothérapie.

M. J... Louis, 32 ans, électricien au chemin de fer de l'Est, entre le 30 octobre 1939 dans le service du professeur Carnot pour céphalée, raideur, fièvre élevée.

Le début des troubles remonte au début d'octobre. Déjà le 27 au soir, le malade s'était senti fatigué. Il présentait un malaise général qui a été crescendo : lassitude, anorexie complète. Il va tout de même à son travail, mais brusquement la céphalée devient si intense, la lassitude est telle qu'il a l'impression que ses jambes ne peuvent plus le porter. En même temps, il présente de la dysphagie. Il rentre chez lui, il prend sa température : 39°6. Il se couche. Dès lors et jusqu'à son entrée, le lundi 30, à l'hôpital, il va présenter un certain nombre de troubles : fièvre élevée, mais très irrégulière : 38°6 le 28 au soir, 37°7 le 29 au matin, 37°5 le 29 au soir, 40°2 le 30 au matin; céphalée très intense, sans photophobie; hyperesthésie cutanée très marquée, le moindre contact étant très pénible; constipation opiniâtre; quelques vomissements. A l'examen, on découvre une éruption cutanée passagère, papuleuse, non prurigineuse, généralisée, marquée au voile du palais. On pratique une P. L. qui ramène un liquide trouble, hypertendu : pression au Claude 30, après pression des jugulaires 36. A l'examen de ce L. C. R., très nombreux polynucléaires altérés, albumine, 2 gr. environ; dyplocoques en grains de café, gram négatif, le plus souvent extracellulaire. A l'identification, on découvre qu'il s'agit de méningocoques B.

On injecte alors 20 cc. de la solution injectable de 1162 F par voie I. R., et l'on administre per os 6 comprimés de ce même produit. Après la P. L. et l'injection de 1162 F le malade a un vomissement, mais la céphalée diminue beaucoup, de même que l'hyperesthésie cutanée. La température est à 38°2 le soir, le pouls est à 72.

Le 31 octobre, le malade est somnolent, mais quand on l'interroge, il se réveille pour répondre aux questions avec beaucoup de précision. Il est très cyanosé, sa langue est suburrale; il présente une raideur de la nuque très marquée, un Kernig très net, une raie vasomotrice accentuée, mais peu d'hyperesthésie; ses pupilles sont en myosis, mais égales et réagissant bien à la lumière; on note une paralysie du M.O.E., pas de nystagmus, la vision est conservée; ses réflexes sont normaux; il n'existe pas de Babinski. La température est à 37°1; le pouls à 66, un peu irrégulier, mais non inégal.

La formule sanguine montre :

Globules rouges, 4.320.000.

Globules blancs, 8.200.

Polynucléaires neutrophiles, 90.

Polynucléaires eosinophiles, 1.

Polynucléaires basophiles, 0.

Mononucléaires lymphocytes, 1.

Mononucléaires moyens, 5.

Mononucléaires monocytes, 3.

Pas de formes anormales.

On lui administre per os 8 comprimés de 1162 F.

Le 1^{er} novembre, le malade est plus cyanosé, sa céphalée est moins accentuée, la raideur de la nuque persiste. A l'examen du cœur : bruits claqués, surtout le deuxième à la pointe. La température est à 37°4, le pouls à 120 régulier; les urines rares et très foncées contenant quelques cellules épithéliales mais pas de pus. On administre per os 8 comprimés de 1162 F et quelques cuillerées de sirop de chloral.

Le 2 novembre, le malade est très cyanosé et très somnolent. Sa température est à 38°2, 37°9; son pouls à 128. On injecte par voie I. R. 20 cc. de 1162 F et on donne per os 6 comprimés de ce même produit.

Le 4 et le 5 novembre, même état clinique. Température aux environs de 39°. A la P.L., très nombreux polynucléaires peu altérés; pas de méningocoque.

Le 6 novembre, aggravation des signes cliniques. Température en plateau à 39°. On cesse le 1162 F injecté par voie I. R. A la ponction lombaire : nombreux globules de pus, quelques méningocoques.

Le 7 novembre, le malade sombre dans le coma et meurt. A la ponction lombaire, liquide xanthochromique, très nombreux méningocoques et polynucléaires altérés.

A l'autopsie : Cerveau : convexité des hémisphères, méninges, face inférieure des lobes frontaux normaux. Quelques fausses membranes et agglomérats de pus dans la région du chiasma. Pus en quantité considérable à la partie antérieure de la protubérance et du bulbe et sur la face antérieure des pédoncules cérébelleux postérieurs et moyens, fausses membranes à la

face antérieure du cervelet et à la partie inférieure du bulbe.

Thorax : poumons très congestifs de teinte violacée.

Cœur : sur une des valves de la mitrale petit liseré purpurique. Sur les deux valves formations jaunâtres.

Foie : un peu augmenté de volume.

Reins et rate : rien à signaler.

OBSERVATION N° 5

Cas de méningite à *diplococcus crassus* guérie par la sulfamidothérapie.

Eliane, 10 ans, nous est envoyée le 25 septembre 1939 à l'Hôtel-Dieu d'Angers, par son médecin traitant. Le début de la maladie remonte à la veille le 24 septembre, et a été d'une très grande brutalité, caractérisé par un vomissement bilieux en même temps que cette jeune malade se plaint d'une céphalée très violente. A l'examen pratiqué alors, frappent déjà une certaine raideur de la nuque, une certaine raideur généralisée. Dans les antécédents on ne retrouve aucun fait digne d'être signalé.

Le 25 septembre, à son entrée à l'hôpital, à l'examen complet pratiqué alors, la raideur de la nuque est évidente; un Kernig recherché systématiquement éprouvé avec netteté. La découverte de tels signes oriente évidemment l'intention vers l'idée d'un état méningé, et une P.L. est alors pratiquée. Elle retire un liquide trouble à l'aspect d'eau de savon, liquide qui est envoyé au laboratoire aux fins d'examen chimique, cytologique, et bactériologique. On injecte alors par voie I. R. 20 cc. de 1162 F en même temps qu'on administre per os deux comprimés de 1162 F; la température est à 37°2, le pouls à 80.

Le lendemain le 26, le résultat de l'examen du L. C. R. nous parvient : liquide purulent, polynucléaires : 98 % ; sucre : 0; albumine : 0,90; présence de *diplococcus crassus*. Du point de vue clinique, la contracture persiste identique. De plus, un coma s'installe. La température est 38°2, 37°6. Une nouvelle P. L. est

pratiquée avec injection I. R. de 20 cc. de 1162 F, en même temps qu'on continue à administrer per os deux comprimés de 1162 F.

Le 27 septembre, même aspect clinique. De nouveau injection I. R. de 20 cc. de 1162 F avec absorption per os de 4 comprimés de ce même produit. La température monte de 37° à 38°.

Le 28 septembre même thérapeutique. La température est à 38°3. L'examen du L. C. R. révèle : présence de globules rouges polynucléaires : 90 % ; sucre : 0 ; albumine : 0,80 ; présence de quelques diplococcus crassus.

Le 29 septembre, l'état reste stationnaire. La température est à 38°, 39°1. On administre per os 4 comprimés de 1162 F, dix gouttes d'adrénaline, et on injecte 20 cgr. de camphramine.

Le 30 septembre, la malade sort du coma. La contracture persiste. La température est à 38°, 38°8. On continue à administrer per os 4 comprimés de 1162 F, et en même temps 20 gouttes d'adrénaline en deux fois.

Du 1^{er} au 4 octobre, légère amélioration clinique. La température oscille entre 37°5, et 38°8. Même thérapeutique.

Le 4 octobre, nouvelle P. L., dont l'examen révèle la présence de : polynucléaires : 98 % ; sucre : 0 ; albumine : 1,20, présence de quelques diplococcus. On en profite pour injecter par voie I. R. 35 cc. de 1162 F.

Le 5 octobre, nouvelle P. L. avec injection I. R. de 20 cc. de 1162 F, en même temps qu'absorption per os de 12 comprimés de 1162 F. La température est aux environs de 38°. L'état clinique s'améliore. L'examen du L. C. R. montre alors : une montée du sucre à 0,20 ; la culture est stérile.

La méningite évolue d'une façon très favorable, tout semble rentrer dans l'ordre, quand, le 6 octobre, la

température monte à 38°8, puis à 39°2, alors qu'apparaît un abcès du lobe pulmonaire supérieur gauche diagnostiqué cliniquement et radiologiquement. Dès lors l'évolution se fait rapidement vers l'aggravation des symptômes : les bruits du cœur s'assourdissent, le foie augmente de volume, et malgré ouabaine, extrait de foie, eucalyptiol, la mort survient le 10 octobre, par septicémie.

En ce qui nous intéresse, nous pouvons considérer cette malade comme ayant été guérie de sa méningite, comme les examens du L. C. R. nous le montrent, l'épisode pulmonaire n'ayant été qu'un phénomène surajouté.

DISCUSSION

Les observations N^{os} 1, 2, 3 et 5, montrent l'efficacité du traitement sulfamidé dans les méningites aiguës. Par contre l'observation N^o 4 révèle que ce traitement sulfamidé n'est pas toujours efficace, et que dans certains cas, dans les formes graves septicémiques, comme c'est le cas de notre observation, cette sulfamidothérapie peut échouer.

Mais on ne peut nier le rôle de premier plan joué dans la thérapeutique des méningites aiguës par les sulfamides. Ceux-ci, employés absolument seuls, comme ce fut le cas pour la méningite à *diplococcus crassus* (Observation N^o 5), ou associés à de si faibles doses de sérum, comme ce fut le cas de nos méningites à méningocoques (Observation N^o 2) et à colibacilles (Observation N^o 3) qu'on peut les considérer encore là comme une thérapeutique isolée, ces sulfamides donc, ont, nous l'avons vu, permis d'obtenir des résultats absolument parfaits, résultats qui, ce fut le cas de la méningite cérébro-spinale (Observation N^o 1), n'ont pu être obtenus ni par la sérothérapie, ni par les méthodes adjuvantes.

De nos observations, il ressort que, le plus précocement possible, c'est là un fait de la plus haute importance, un traitement sulfamidé doit être toujours tenté dans les méningites aiguës. Des doses importantes de

paraaminophénylsulfamide doivent être employées, soit per os, et c'est peut-être là la meilleure voie d'administration, soit par voie I. R. dans les formes graves. Per os, il nous semble recommandable de fractionner les doses, en six ou huit prises en 24 heures, car le sulfamide s'élimine rapidement. Les doses moyennes nous semblent être : 1 à 2 gr. chez les nourrissons, 2 à 4 gr. chez les enfants, 4 gr. et même plus chez les adultes. Par voie I. R., l'injection pourra être quotidienne, égale à la quantité du L. C. R. retiré, pendant les premiers jours, puis on espacera ou suspendra les injections suivant les réponses des examens du liquide céphalo-rachidien.

Ce traitement, qui doit être précoce, doit être aussi prolongé huit à dix jours après constatation d'un L. C. R. stérile, un peu plus si la méningite a été traitée tardivement.

Fait qui paraît paradoxal, malgré de très grandes doses de sulfamide employées, nous n'avons enregistré ni accident, ni incident grave. Seule une teinte cyano-tique des lèvres et des extrémités fut parfois notée, diminuant spontanément en quelques jours, alors même qu'on ne diminuait pas les doses de sulfamide. L'exemple de cette enfant de six kilos à peine (Observation N° 1) à qui plus de 140 cc. de 1162F I. R. ont été injectés et qui prenait conjointement du 1162F per os, prouve amplement qu'il ne faut pas craindre l'excès de ces accidents. Nous estimons d'ailleurs que, quelque toxique qu'elle soit, la sulfamidothérapie, dans les méningites aiguës, doit être immédiatement mise en œuvre et à doses importantes.

Cette méthode, outre l'avantage d'être infiniment moins coûteuse que la sérothérapie, présente encore l'incontestable intérêt de pouvoir être employée en tant que méthode prophylactique des méningites aiguës, soit en cas d'otite suppurée qui ne tarit pas, de mastoïdite opérée, de toute angine grave, soit en cas d'épidémie de méningite cérébro-spinale.

CONCLUSION

La sulfamidothérapie semble donc être le traitement de choix des méningites aiguës, et semble avoir modifié considérablement le pronostic si grave de telles affections.

Si cette méthode est encore à l'origine de quelques échecs, elle n'en constitue pas moins, à notre avis, une révolution dans ce domaine des traitements des méningites aiguës. Et nous sommes convaincus que cette sulfamidothérapie, qui ne semble provoquer au cours de son emploi aucun incident, ni accident graves, doit, non pas seulement compléter les traitements d'hier, nous voulons parler avant tout de la sérothérapie, mais encore les remplacer, évitant ainsi les troubles souvent graves, de la convalescence notamment, relevant de l'emploi de telles thérapeutiques.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU

Vu : *Le Président de Thèse,*
BENARD

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- A. *Jaubert et Ch. Motz.* — Sulfamidothérapie. Constata-tions cliniques et expérimentales. (La Presse Médicale, mercredi 13 septembre 1939.)
- Gaston Muraz et Henri Chirle.* — Traitement « De Brousse » de la Méningite cérébro-spinale, par les sulfamilamides et par le Carboxy-Sulfamido-Chryso^sdine. (La Presse Médicale, mercredi 6 sep-tembre 1939.)
- L. *Tixier.* — Le traitement des méningites aiguës par les sulfamides. (Archives de Médecine des Enfants, T. 41, N° 10, octobre 1938, p. 609-632.)
- H. *Sloboffiano.* — Le traitement des méningites céré-bro-spinales par les composés sulfamidés. (Romania medicala, N° 21, T. 15, p. 275-278.)
- A. *Germain et G. Gautron.* — Méningite C. S. guérie par la seule chimiothérapie sulfamidée. (Presse Médi-cale, 25 janvier 1939.)
- Jacques Decourt et René Martin.* — Méningite à ménin-gocoques. Guérison de la méningite par une faible dose de sulfamide. Nécessité de plus fortes doses de sulfamide pour guérir la septicémie. (La Presse Médicale, 1^{er} mars 1939.)

